

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월03일 10-0554924 2006년02월17일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7011763	(65) 공개번호	10-2001-0042940
(22) 출원일자	2000년10월23일	(43) 공개일자	2001년05월25일
번역문 제출일자	2000년10월23일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1999/002548	(87) 국제공개번호	WO 1999/59544
국제출원일자	1999년05월17일	국제공개일자	1999년11월25일

(81) 지정국                    국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그라나다, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 키르키즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 라트비아,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	98-135472	1998년05월18일	일본(JP)
	98-219266	1998년08월03일	일본(JP)
	98-222151	1998년08월05일	일본(JP)
	99-5144	1999년01월12일	일본(JP)
	99-15851	1999년01월25일	일본(JP)

(73) 특허권자                다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤  
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자                   시미즈도시히로  
일본효고현이따미시기따노6쵸메5-1-608

모리모또슈지  
일본오사카후스이따시센리야마마쓰가오까1-25

다바따테즈로

일본오사카후스이따시아마다니시2초메9-에이1-413

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사관 : 정영자

## (54) 구강내 붕괴 정제

### 요약

(i) 400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖는 미세 과립, 및 (ii) 첨가제를 포함하며, 그 미세 과립이 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 10 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는, 본 발명의 구강내 붕괴 정제는, 노인 또는 어린이에게 투여될 수 있고, 물 없이 용이하게 투여될 수 있는 구강내 붕괴 정제로서, 여러가지 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있는 우수한 붕괴도 또는 용해를 갖는다. 또한, 본 발명의 정제는 입 속에 거칠기를 느끼게 하지 않을, 평균 입자경을 갖는 미세 과립을 포함하기 때문에, 투여시의 불편함 없이 용이하게 투여될 수 있다.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 심지어 물 없이도 구강 내에서 빨리 붕괴되는 특성을 가진 구강내 붕괴 정제에 관한 것이다.

#### 배경기술

약제학적 고체 제제, 예컨대 정제는 경구 투여를 통해 통상 구강 내에서 빠른 붕괴 또는 용해 없이, 소화 기관 내에서 붕괴 또는 용해에 의해 약제학적 활성 성분이 흡수되도록 제조된다.

JP-A-6-502194 (USP 5,464,632) 는, 활성 물질이 코팅된 미결정 또는 코팅되거나 코팅되지 않은 미립의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하고, 그것의 부형제 혼합물은, 정제가 60 초 미만에 입 속에서 붕괴되도록 하는 붕괴 속도를 부여하기에 적절한, 급속 붕괴 다입자성 정제를 개시하고 있다. 그러나, 활성 성분으로서 염기성 무기염을 갖는 산-불안정성 생리학적 활성 물질, 부형제 혼합물 내의 활성 물질의 중량 백분율, 또는 코팅된 미립의 크기에 대해서는 개시되어 있지 않다.

한편, JP-A-5-92918 은 수용성 고분자 화합물로 코팅된 미세 입자 핵 및 하나 이상의 생리학적 활성 물질을 포함하고, 실질적으로 500  $\mu\text{m}$  이하의 과립 크기를 갖는 분말이 개시되어 있다. 그러나, 생리학적 활성 물질로서 염기성 무기염을 갖는 산-불안정성 생리학적 활성 물질, 코팅된 과립 내의 활성 물질의 중량 백분율, 또는 코팅된 과립의 크기에 대해서는 개시되어 있지 않다.

JP-A-63-301816 및 USP 5,026,560 은, 약물 및 저치환도를 갖는 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 분말을 분무함으로써 코팅된 핵을 갖는 구형 과립을 개시하고 있다. 그러나, 구강내 붕괴 정제에 대해서는 개시되어 있지 않다.

EP-A-0452862 는, 수성 결합 용액을 사용하고, 거기에 코팅제의 수용액 또는 현탁액을 분무함으로써, 활성 성분을 포함하는 분말을 가지고, 50 중량 % 이상의 미결정질 셀룰로오스 및 100 - 1000  $\mu\text{m}$  의 평균 입자 크기를 갖는 약리학적 불활성 구형 시드 코어 (seed core) 를 코팅함으로써, 수득된 구형 과립을 개시하고 있다. 그러나, 이에 수득된 과립의 대부분의 입자 크기는 500  $\mu\text{m}$  이상이다.

JP-A-1-268627, JP-A-1-268628 및 JP-A-8-27033 은 각각 에리트ريت올을 사용하는 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 그러나, 구강 내의 급속 붕괴를 특징으로 하는 고체 약제학적 조성물에 대해서는 개시되어 있지 않다.

JP-A-9-48726 은, 약물 및, 가습시 성형가능한 방식의 습윤 물질을 포함하고, 성형 및 건조 후 형태를 유지하는 구강 제형물을 개시하고 있다. 그러한 물질로서, 당, 당 알코올 및 수용성 중합체가 예시된다.

JP-A-5-271054 는 활성 성분 및 당을 포함하는 급속 용해 정제의 제조를 개시하고 있다.

JP-A-9-71523 은 의약, 결정질 셀룰로오스, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 및 윤활제를 포함하는 구강 내 급속 붕괴 정제를 개시하고 있다.

그러나, 상기 선행 기술 참조들은 활성 물질로서 염기성 무기 염을 가진 산-불안정성 생리학적 활성 물질, 정제 내 활성 물질의 중량 백분율, 또는 코팅된 미세 과립의 크기를 어디에도 개시하고 있지 않다.

노령 인구 및 그들의 생활 환경의 변화에 대처하기 위해서, 물 없이 투여되고, 정제의 특징인 사용에 있어 편리함을 지니며, 필요시에 언제 어디서나 물 없이 용이하게 투여될 수 있는, 구강내 붕괴성 고체 제제를 개발하는 것이 요구된다.

통상의 과립은 큰 입자경을 가짐으로써, 분산시에 작업성이 떨어지고, 또한 정제 또는 캡슐에 배합되는 경우, 정규량의 과립을 지속적으로 첨가하는 것이 어렵게 된다. 큰 입자경 (400  $\mu\text{m}$  이상의 평균 입자경) 을 갖는 과립은 또한 입 속에서 거친 감촉을 유발한다. 따라서, 특히 구강내 붕괴 정제로 사용되는 경우, 포함된 과립의 평균 입자경이 약 400  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 약 350  $\mu\text{m}$  이하야 한다.

많은 이유들, 예컨대 쓴 맛을 매스킹하거나, 장용성 능력 또는 방출 능력을 제공하기 위해, 과립 (또는 미세 과립) 으로서 고체 약제학적 제제를 제조하는 것이 바람직하다. 특히, 약물의 활성 성분이 장 내 용해를 부여하기 위해 장용성 코팅된 과립 또는 미세 과립의 경우, 위산에 의한 용해를 방지하기 위해 (즉, 내산성 (acid-resistance) 제제를 만들기 위해) 장용성 코팅이 필요하다. 장용성 코팅으로-장용성 코팅 전-입자의 전체 표면을 (생리학적 활성 물질만의 결정의 경우 및 과립화에 의해 제조된 과립의 경우 포함) 코팅할 필요가 있다. 즉, 코팅층이 일정 이상의 균일한 두께 (20  $\mu\text{m}$  이상) 일 필요가 있다. 내산성이 저하되므로 심지어 일부의 얇고 약한 코팅도 바람직하지 않다. 따라서, 장용성 코팅을 하기 전에, 입자는 가능한 평활면을 가진 구의 형태, 가능한 균일한 크기이고, 적은 구멍을 가질 필요가 있다.

20  $\mu\text{m}$  이상의 두께의 코팅층이 전체 입자를 코팅하고, 장용성 코팅된 입자가 산-불안정성 생리학적 활성 물질의 안정화를 위해 염기성 무기염을 포함하도록 코팅이 수행되는 경우, 및 입자의 강도를 유지하기 위한 결합제 및/또는 입자의 붕괴도 (용해) 를 유지하기 위한 붕괴제를 포함하는 경우, 400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖는 장용성 코팅된 미세 과립을 제조하는 것은 매우 어렵다. 또한, 산-불안정성 생리학적 활성 물질의 함량이 증가되는 경우, 부형제, 예컨대 염기성 무기염, 결합제 및 붕괴제의 함량을 증가시키는 것이 또한 필요하다. 또한, 고함량의 생리학적 활성 물질을 포함하는 작은 장용성 코팅된 미세 과립을 제조하는 것은 매우 어렵다.

따라서, 생리학적 활성 물질, 예컨대 염기성 무기염을 포함하는 생리학적 활성 물질을 포함하는 조성물 위에 장용성 코팅층으로 코팅되고, 거칠기 또는 입 속의 불편함을 느끼지 않게 하는 입자경을 갖는 미세 분말을 개발하는 것, 생리학적 활성 물질, 즉 약물의 활성 성분 등을 고함량으로 포함하는 미세 과립을 개발하는 것, 장 용해, 붕괴도 및 용해, 및 적절한 강도를 유지하는 미세 과립을 개발하는 것, 및 제조 공정 또는 취급을 통해 손상되지 않도록 적절한 강도 (경도) 를 가지고, 우월한 구강내 붕괴도 및 용해를 나타내며, 급속 붕괴형인 미세 과립을 포함하는 구강내 붕괴성 제제를 개발하는 것이 요구된다.

특히, 안정성을 위해 염기성 무기염 등과 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 배합하고, 또한 코팅층, 예컨대 장용층으로 코팅할 필요가 있다. 그러한 경우, 그것이 고농도 및 고함량으로 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 포함할지라도, 크기가 작은, 장용성 코팅된 미세 분말을 제조하는 것이 중요한 문제이다.

#### [발명의 개시]

본 발명은 하기에 관한 것이다:

[1] (i) 400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖는 미세 과립, 및 (ii) 첨가제를 포함하며, 그 미세 과립은 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 10 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는, 구강내 붕괴 정제;

[2] 상기 [1] 에 있어서, 미세 과립의 평균 입자경이 300 내지 400  $\mu\text{m}$  인 구강내 붕괴 정제;

[3] 상기 [1] 에 있어서, 미세 과립이 염기성 무기염을 더 포함하는 구강내 붕괴 정제;

[4] 상기 [1] 에 있어서, 첨가제가 수용성 당 알코올을 포함하는 구강내 붕괴 정제;

- [5] 상기 [1] 에 있어서, 장용성 코팅층으로 코팅된 조성물이 수용성 당 알코올을 포함하는 코팅층으로 더 코팅된 구강내 붕괴 정제;
- [6] 상기 [4] 에 있어서, 첨가제가 (i) 결정질 셀룰로오스 및 /또는 (ii) 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [7] 상기 [1] 에 있어서, 미세 과립의 입자경이 실질적으로 425  $\mu\text{m}$  이하인 구강내 붕괴 정제;
- [8] 상기 [1] 에 있어서, 미세 과립의 입자경이 실질적으로 400  $\mu\text{m}$  이하인 구강내 붕괴 정제;
- [9] 상기 [1] 에 있어서, 산-불안정성 생리학적 활성 물질이 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염인 구강내 붕괴 정제;
- [10] 상기 [9] 에 있어서, 벤즈이미다졸 화합물이 란소프라졸인 구강내 붕괴 정제;
- [11] 상기 [3] 에 있어서, 염기성 무기염이 마그네슘염 및/또는 칼슘염인 구강내 붕괴 정제;
- [12] 상기 [1] 에 있어서, 조성물이 벤즈이미다졸 화합물 및 염기성 무기염에 의해 코팅된 핵을 포함하고, 그 핵은 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [13] 상기 [12] 에 있어서, 핵이 50 중량 % 이상의 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [14] 상기 [12] 에 있어서, 핵이 40 내지 50 중량 % 의 결정질 셀룰로오스, 및 50 내지 60 중량 % 의 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [15] 상기 [1] 에 있어서, 조성물이 20 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [16] 상기 [1] 에 있어서, 조성물이 20 내지 50 중량 % 의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [17] 상기 [1] 에 있어서, 미세 과립이 유동층 조립법에 의해 제조되는 구강내 붕괴 정제;
- [18] 상기 [1] 에 있어서, 장용성 코팅층이 수성 장용성 중합체 제제를 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [19] 상기 [18] 에 있어서, 수성 장용성 중합체 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 구강내 붕괴 정제;
- [20] 상기 [18] 에 있어서, 장용성 코팅층이 서방성 제제를 더 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [21] 상기 [20] 에 있어서, 서방성 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 구강내 붕괴 정제;
- [22] 상기 [20] 에 있어서, 서방성 제제가 수성 장용성 중합체 제제 100 중량 % 에 대해 5 내지 15 중량 % 의 양인 구강내 붕괴 정제;
- [23] 상기 [4] 에 있어서, 수용성 당 알코올이 에리트리톨인 구강내 붕괴 정제;
- [24] 상기 [4] 에 있어서, 수용성 당 알코올이 만니톨인 구강내 붕괴 정제;
- [25] 상기 [5] 에 있어서, 수용성 당 알코올이 미세 과립과는 별도로, 구강내 붕괴 정제 100 중량 % 에 대해 5 내지 97 중량 % 의 양인 구강내 붕괴 정제;
- [26] 상기 [4] 에 있어서, 결정질 셀룰로오스가 미세 과립과는 별도로, 정제 100 중량 % 에 대해 3 내지 50 중량 % 의 양인 구강내 붕괴 정제;

- [27] 상기 [6] 에 있어서, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 히드록시프로폭실기의 함량이 7.0 내지 9.9 중량 % 인 구강내 붕괴 정제;
- [28] 상기 [6] 에 있어서, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 히드록시프로폭실기의 함량이 5.0 내지 7.0 중량 % 인 구강내 붕괴 정제;
- [29] 상기 [1] 에 있어서, 크로스포비돈을 더 포함하는 구강내 붕괴 정제;
- [30] 상기 [1] 에 있어서, 구강내 붕괴 시간이 1 분 이하인 구강내 붕괴 정제;
- [31] 상기 [1] 에 있어서, 정제 내에 윤활제를 포함하지 않는 구강내 붕괴 정제;
- [32] 400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖고, 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 (i) 25 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질, 및 (ii) 염기성 무기염을 갖는, 미세 과립;
- [33] 상기 [32] 에 있어서, 미세 과립의 평균 입자경이 300 내지 400  $\mu\text{m}$  인 미세 과립;
- [34] 상기 [32] 에 있어서, 미세 과립의 입자경이 실질적으로 425  $\mu\text{m}$  이하인 미세 과립;
- [35] 상기 [32] 에 있어서, 미세 과립의 입자경이 실질적으로 400  $\mu\text{m}$  이하인 미세 과립;
- [36] 상기 [32] 에 있어서, 산-불안정성 생리학적 활성 물질이 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염인 미세 과립;
- [37] 상기 [36] 에 있어서, 벤즈이미다졸 화합물이 란소프라졸인 미세 과립;
- [38] 상기 [32] 에 있어서, 염기성 무기염이 마그네슘염 및/또는 칼슘염인 미세 과립;
- [39] 상기 [32] 에 있어서, 조성물이 벤즈이미다졸 화합물 및 염기성 무기염에 의해 코팅되는 핵을 포함하고, 그 핵은 결정 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 미세 과립;
- [40] 상기 [39] 에 있어서, 핵이 50 중량 % 이상의 락토오스를 포함하는 미세 과립;
- [41] 상기 [32] 에 있어서, 조성물이 25 내지 40 중량 % 의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 포함하는 미세 과립;
- [42] 상기 [32] 에 있어서, 유동층 조립법에 의해 제조되는 미세 과립;
- [43] 상기 [32] 에 있어서, 장용성 코팅층이 수성 장용성 중합체 제제를 포함하는 미세 과립;
- [44] 상기 [43] 에 있어서, 수성 장용성 중합체 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 미세 과립;
- [45] 상기 [43] 에 있어서, 장용성 코팅층이 서방성 제제를 더 포함하는 미세 과립;
- [46] 상기 [45] 에 있어서, 서방성 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 미세 과립;
- [47] 상기 [45] 에 있어서, 서방성 제제가 수성 장용성 중합체 제제 100 중량 % 에 대해 5 내지 15 중량 % 의 양인 미세 과립;
- [48] 상기 [32] 에 있어서, 장용성 코팅층이 미세 과립 100 중량 % 에 대해 50 내지 70 중량 % 의 양인 미세 과립;
- [49] 상기 [32] 의 미세 과립을 포함하는 정제, 과립, 미세 과립, 캡슐, 발포제 또는 현탁액 제제 등.

본 명세서에서, "코팅" 은 코팅될 물체 (예, 핵) 의 전체 표면의 코팅에 더하여, 또한 부분 코팅 및 접합 또는 흡착을 의미한다.

"구형"은 구에 더하여, 또한 곡면을 가진 형태, 예컨대 타원의 횡단면을 갖는 형태, 및 가지 및 물방울 모양인 형태를 의미한다.

"평균 입자경"은 달리 명시되지 않는다면, 분포 중간경(중간경: 축적 분포로부터 50% 입자경)에 근거한 부피를 의미한다. 그것은, 예컨대 레이저 회절 입자 분포 측정법에 의해 측정될 수 있다. 레이저 회절 분석기, 형: HEROS RODOS [상표명; Sympatec (독일) 제조]를 사용하는 방법이 구체적으로 예시되어 있다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제"는 (i) 400 μm 이하의 평균 입자경을 갖는 미세 과립, 및 (ii) 첨가제를 포함하며, 그 미세 과립은 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 10 중량% 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는다.

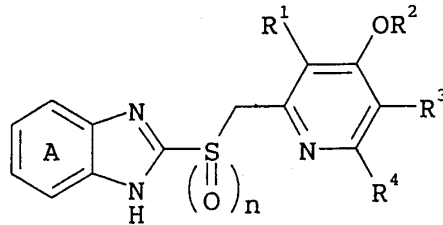
본 발명에서, "10 중량% 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는, 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하고, 400 μm 이하의 평균 입자경을 갖는 미세 과립"은 입속에서 거칠기가 느껴지지 않도록, 약 400 μm 이하의 평균 입자경을 갖는다. 바람직하게는, 미세 과립의 평균 입자경은 300 내지 400 μm 이다.

상기 "미세 과립"의 평균 입자경과는 별도로, 최대 입자 크기를 고려하여, 입자경은 실질적으로 425 μm 이하, 바람직하게는 실질적으로 400 μm 이하이다. 바람직하게는, 입자경은 실질적으로 300 내지 425 μm, 더욱 바람직하게는 300 내지 400 μm 이다.

"입자경은 실질적으로 425 μm 이하" 및 "입자경은 실질적으로 400 μm 이하"에 사용되는 "실질적으로"는, 필수불가결하게 오염된 입자를 포함하기 위해, 입자경이 상기 기재된 영역에서 벗어난 소량(약 5 중량% 이하)의 입자를 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

"산-불안정성 생리학적 활성 물질"은 산성 영역에서 불안정한 화합물 및/또는 산에 의해 불활성화되는 화합물, 특히 약제학적 성분을 포함한다. 비타민, 예컨대 비타민 B<sub>12</sub>, 푸르솔티아민, 엽산, 비타민 A, 비타민 D 뿐만 아니라, 하기 화학식 I의 항궤양 활성을 가진 공지된 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염이 구체적으로 언급된다:

화학식 I



(상기 식에서, 고리 A는 치환될 수 있고; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동일 또는 상이하고, 각각은 수소, 알킬 또는 알콕시이고; R<sup>2</sup>는 할로젠, 히드록시 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; n은 0 또는 1 임).

상기 화학식 I에서, "치환된 고리 A"의 "치환체(들)"로는, 예컨대 할로젠, 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알킬, 치환될 수 있는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 치환될 수 있는 C<sub>2-16</sub> 알케닐, 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알콕시, 시아노, 카르복시, C<sub>1-7</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>1-4</sub> 알콕시카르보닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 카르바모일, 카르바모일-C<sub>1-4</sub> 알킬, 히드록시, 히드록시-C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 아실, 카르바모일옥시, 니트로, C<sub>2-6</sub> 아실옥시, C<sub>6-12</sub> 아릴, C<sub>6-12</sub> 아릴옥시, C<sub>1-6</sub> 알킬티오, C<sub>1-6</sub> 알킬술폰닐 등을 들 수 있다.

상기 "치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알킬", "치환될 수 있는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬" 또는 "치환될 수 있는 C<sub>2-16</sub> 알케닐"의 "치환체"로는, 예컨대 (1) 할로젠, (2) 니트로, (3) 1 또는 2 개의 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>1-4</sub> 아실 등에 의해 치환될 수 있는 아미노, (4) 아미디노, (5) 구아니디노, (6) 카르바모일 등을 들 수 있다. 상기 치환체의 수는 1 내지 3 개이다.

상기 "치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알콕시"의 "치환체"로는, 예컨대 (1) 할로젠, (2) 니트로, (3) 1 또는 2 개의 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>1-4</sub> 아실 등에 의해 치환될 수 있는 아미노, (4) 아미디노, (5) 구아니디노 등을 들 수 있다. 상기 치환체의 수는 1 내지 3 개이다.

상기 "C<sub>1-6</sub> 아실"로는, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 등과 같은 C<sub>2-6</sub> 알카노일을 들 수 있다.

상기 "C<sub>1-4</sub> 아실"로는, 예컨대 포르밀 및, 아세틸, 프로피오닐 등과 같은 C<sub>2-4</sub> 알카노일을 들 수 있다.

상기 "C<sub>2-6</sub> 아실옥시"로는, 예컨대 아세틸옥시 등과 같은 C<sub>2-6</sub> 알카노일옥시를 들 수 있다.

상기 "C<sub>6-12</sub> 아릴"로는, 예컨대 페닐, 나프틸 등을 들 수 있다.

상기 "C<sub>6-12</sub> 아릴옥시"로는, 예컨대 페녹시, 나프틸옥시 등을 들 수 있다.

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>에 있어서, "알킬"로는, 예컨대 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1-10</sub> 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 들 수 있다. 그 중, 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1-6</sub> 알킬이 바람직하다. 직쇄 또는 측쇄 C<sub>1-3</sub> 알킬이 더욱 바람직하다.

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>에 있어서, "알콕시"로는, 예컨대 C<sub>1-10</sub> 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥실옥시, 헵틸옥시, 옥틸옥시, 노닐옥시, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥실옥시 등을 들 수 있다. 그 중, C<sub>1-6</sub> 알콕시가 바람직하다. C<sub>1-3</sub> 알콕시가 더욱 바람직하다.

R<sup>2</sup>에 있어서, "할로젠, 히드록시 및 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 C<sub>1-4</sub> 알킬"의 "C<sub>1-4</sub> 알킬"로는, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.

상기 "C<sub>1-4</sub> 알콕시로 치환될 수 있는 C<sub>1-4</sub> 알킬"의 "C<sub>1-4</sub> 알콕시"로는, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다.

"C<sub>1-4</sub> 알킬"이 갖는 치환체의 수는 바람직하게는 1 내지 3 개이다.

벤즈이미다졸 화합물의 염으로는 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨염 및 칼륨염, 알카리 토금속염, 예컨대 칼슘염 및 마그네슘염 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

항레양 활성을 갖는 상기 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염으로는, 예컨대 JP-A-52-62275, JP-A-54-141783, JP-A-57-53406, JP-A-58-135881, JP-A-58-192880, JP-A-59-181277, JP-A-61-50978, JP-A-62-116576, JP-A-62-277322, JP-A-62-258320, JP-A-62-258316, JP-A-64-6270, JP-A-64-79177, JP-A-5-59043, JP-A-62-111980, JP-A-5-117268, EP-A-166287, EP-A-519365 등에 개시된 화합물 또는 그것의 염을 들 수 있다.

본 발명의 "생리학적 활성 물질"은 바람직하게는 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염, 예컨대 란소프라졸, 오메프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸, 페르프라졸, 레미노프라졸, TU-199 등이다. 란소프라졸 및 오메프라졸 등이 바람직하다. 란소프라졸이 더욱 바람직하다.

"조성물"에서 "산-불안정성 생리학적 활성 물질"의 양은, 예컨대 약 10 중량 % 이상, 바람직하게는 약 20 중량 % 이상, 더욱 바람직하게는 약 23 중량 % 이상, 특히 바람직하게는 약 25 중량 % 이상이다. 그 중, 20 내지 50 중량 %가 바람직하다.

"조성물"에서, 염기성 무기염은 바람직하게는 산-불안정성 생리학적 활성 물질과 혼입된다.

"염기성 무기염"으로는, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및/또는 칼슘의 염기성 무기염, 바람직하게는 마그네슘 및/또는 칼슘의 염기성 무기염을 들 수 있다. 그 중, 마그네슘의 염기성 무기염이 바람직하다.

나트륨의 염기성 무기염으로는, 예컨대 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다.

칼륨의 염기성 무기염으로는, 예컨대 탄산칼륨, 탄산수소칼륨 등을 들 수 있다.

마그네슘의 염기성 무기염으로는, 예컨대 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄에이트, 규산마그네슘, 마그네슘 알루미늄에이트, 합성 히드로탈사이트 [ $Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$ ], 알루미늄 마그네슘 히드록시드 [ $2.5 MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O$ ] 등을 들 수 있다. 그 중, 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 등이 바람직하다.

칼슘의 염기성 무기염으로는, 예컨대 침전된 탄산칼슘, 수산화칼슘 등을 들 수 있다.

"염기성 무기염"의 바람직한 예로는 중탄산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘 등을 들 수 있다.

마그네슘 또는 칼슘 등의 염기성 무기염은, 1% 수용액 또는 현탁액의 형태인 경우, 염기성 pH(7 이상)를 갖는다.

상기 염기성 무기염의 2개 이상(바람직하게는 마그네슘의 염기성 무기염, 칼슘의 염기성 무기염 등)은 주어진 비로 혼합물로서 사용될 수 있다. 사용되는 염기성 무기염의 양은 염기성 무기염의 종류에 따라 적절히 선택되고, 예컨대 벤즈이미다졸 화합물 또는 그것의 염에 대해 약 0.3 내지 200 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 100 중량%, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 50 중량%, 특히 바람직하게는 약 20 내지 40 중량%이다.

"조성물"은 약제학적 물질로서 통상 사용되는, 수용성 중합체, 하기 결합제, 윤활제 및 부형제 등을 포함할 수 있다. 이러한 수용성 중합체, 결합제, 윤활제 및 부형제의 양은 일반적인 복용 형태인 제제의 제조시에 통상 사용되는 양으로부터 선택된다.

"수용성 중합체"로는, 예컨대 에탄올에 녹는 수용성 중합체(즉, 에탄올-용해성 수용성 중합체), 예컨대 셀룰로오스 유도체(예, 이하, "HPC"로 명명될 수 있는, 히드록시프로필 셀룰로오스), 폴리(비닐피롤리돈) 등; 에탄올에 녹지 않는 수용성 중합체(즉, 에탄올-불용성 수용성 중합체), 예컨대 셀룰로오스 유도체(예, 이하, "HPMC"로 명명될 수 있는, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨 등), 나트륨 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알코올, 나트륨 알기네이트 및 구아 고무 등을 들 수 있다.

수용성 중합체가 사용되는 경우, 약물(생리학적 활성 물질)의 용해는 그것을 에탄올-용해성 수용성 중합체 및 에탄올-불용성 수용성 중합체와 배합하여 사용하거나, 상이한 점도를 갖는 일부의 수용성 중합체와 배합하여 사용함으로써 조절될 수 있다.

본 발명에서, "수용성 중합체"는, 바람직하게는 셀룰로오스 유도체, 예컨대 HPC, HPMC, 및 메틸 셀룰로오스, 및 폴리비닐 알코올이다. HPC, HPMC와 같은 셀룰로오스 유도체가 더욱 바람직하다.

"HPC"는, 예컨대 약 53.4 내지 77.5 중량%, 더욱 바람직하게는 약 60 내지 70 중량%의 히드록시프로폭실기를 포함한다. 20°C에서 2 중량%의 HPC 수용액의 점도는 통상 약 1 내지 150,000 cps(센티푸아즈)이다. 이러한 HPC로서, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필 셀룰로오스가 사용될 수 있다. 이하, HPC의 모든 점도는 20°C에서 2 중량% 수용액의 값이다.

"HPMC"는 메톡시기 및 히드록시프로폭시기에 의해 연결된 혼합 에테르이다. HPMC의 메톡시기의 함량은, 예컨대 약 19 내지 30 중량%이다. 히드록시프로폭시기의 함량은, 예컨대 약 4 내지 12 중량%이다. 20°C에서 2 중량% HPMC 수용액의 점도는 통상 약 1 내지 40,000 센티스토크스이다. 이러한 HPMC로서, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸



셀룰로오스 2208, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2906, 일본 약전에 기재된 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 등이 사용될 수 있다. 히드록시프로필 셀룰로오스(들)는 단독으로 또는 둘 이상의 혼합물로 사용될 수 있다.

HPC 및/또는 HPMC 와 같은 수용성 중합체의 함량은, 생리학적 활성 물질을 포함하는 조성물 내에서 생리학적 활성 물질의 용해를 조절하고, 생리학적 활성 물질의 고함량을 유지하기 위해, 생리학적 활성 물질을 포함하는 전체 "조성물"에 대해, 통상 약 0.1 내지 50 중량 %, 바람직하게는 약 1 내지 30 중량 % 이다.

"10 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는 조성물" 을 코팅하는 상기 "장용성 코팅층" 으로는, 예컨대 수성 장용성 중합체 제제, 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 (이하, HP-55 로서 명명됨), 히드록시메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메트아크릴레이트 공중합체 [예, Eudragit L30D-55 등 (상품명; Rohm GmbH 제조 (독일)), KollICoat MAE30DP (상품명; BASF 제조 (독일)), Polyquid PA-30 (상품명; SanyoKasei (일본)), 등], 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀락 등; 서방성 제제, 예컨대 메트아크릴레이트 공중합체 [예, Eudragit NE30D (상품명), Eudragit RL30D (상품명), Eudragit RS30D (상품명) 등]; 수용성 중합체; 가소제, 예컨대 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 아세틸화된 모노글리세리드, 트리아세틴, 피마자유 등 및 그것의 혼합물을 들 수 있다.

"수성 장용성 중합체 제제" 는 바람직하게는 메트아크릴레이트 공중합체이다. "서방성 제제" 는 바람직하게는 메트아크릴레이트 공중합체이다.

"서방성 제제" 는 "수성 장용성 중합체 제제" 100 중량 % 에 대해 5 내지 30 중량 %, 바람직하게는 5 내지 15 중량 % 의 양으로 사용된다. "가소제" 는 "수성 장용성 중합체 제제" 100 중량 % 에 대해 5 내지 30 중량 % 의 양으로 사용된다.

"(i) 400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖는 미세 과립, 및 (ii) 첨가제를 포함하며, 그 미세 과립은 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 10 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 갖는, 구강내 붕괴 정제" 의 "첨가제" 는 약제학적 물질로서 통상 사용되는 것일 수 있다. 사용되는 상기 첨가제의 양은 일반적인 투여 형태인 제제의 제조 시에 통상 사용되는 양으로부터 선택된다.

"첨가제" 로는, 예컨대 수용성 당 알코올, 결정질 셀룰로오스, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 뿐만 아니라, 결합제, 산, 발포제, 인공 감미료, 풍미제, 윤활제, 착색제, 안정화제, 부형제, 붕괴제 등을 들 수 있다.

"수용성 당 알코올" 은 1 g 의 수용성 당 알코올이 물에 첨가되고, 매 5 분 마다 30 초씩 강하게 진탕되어, 20  $^{\circ}\text{C}$  에서 약 30 분 이내에 용해되는 경우, 30 ml 미만의 양으로 물을 필요로 하는 수용성 당 알코올을 의미한다.

"수용성 당 알코올" 로는, 예컨대 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 환원 전분 당류, 자일리톨, 환원 파라티노오스, 에리트리톨 등을 들 수 있다. 상기 수용성 당 알코올의 둘 이상이 주어진 비의 혼합물로서 사용될 수 있다.

"수용성 당 알코올" 은 바람직하게는 만니톨, 자일리톨 및 에리트리톨이다. 만니톨 및 에리트리톨이 더욱 바람직하다. 만니톨이 특히 바람직하다. 에리트리톨로서, 출발 물질로서 글루코오스를 사용하여 효모로 발효시킴으로써 제조되는 것, 및 50  $\mu\text{m}$  이하의 입자 크기를 갖는 것이 사용된다. 이러한 에리트리톨은, 예컨대 Nikken Chemical Co., Ltd. (일본) 에 의해 제조되어 시판된다.

"수용성 당 알코올" 은, 제제의 충분한 강도 및 구강 내의 충분한 붕괴 또는 용해를 얻기 위해, 미세 과립과는 별도로, 구강 내 붕괴 정제 100 % 에 대해, 통상 약 5 내지 97 중량 %, 바람직하게는 약 10 내지 90 중량 % 의 양으로 사용된다.

예컨대, 만니톨 또는 에리트리톨은, 미세 과립과는 별도로, 구강내 붕괴 정제 100 중량 % 에 대해, 통상 약 5 내지 90 중량 %, 바람직하게는 약 10 내지 80 중량 %, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 80 중량 %, 특히 바람직하게는 약 50 내지 80 중량 % 의 양으로 사용된다.

"결정질 셀룰로오스" 는 부분적으로  $\alpha$ -셀룰로오스 탈중합을 갖는 정제된 것을 포함한다. 이러한 결정질 셀룰로오스로는 미결정질 셀룰로오스로 명명되는 것을 들 수 있다. "결정질 셀룰로오스" 의 예로는 CEOLUS KG801, 아비셀 (avicel) PH101, 아비셀 PH102, 아비셀 PH301, 아비셀 PH302, 아비셀 RC-591 (결정질 셀룰로오스 카르멜로스 나트륨) 등을 들

수 있다. 이 중, 고압축성의 결정질 셀룰로오스로도 명명되는 CEOLUS KG801 이 바람직하게 사용된다. 둘 이상의 결정질 셀룰로오스는 주어진 비의 혼합물로서 사용될 수 있다. 이러한 결정질 셀룰로오스는, 예컨대 Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 에 의해 제조된 것으로서, 시판된다.

"결정질 셀룰로오스" 는, 예컨대 미세 과립과는 별도로, 구강내 붕괴 정제 100 중량 % 에 대해, 약 3 내지 50 중량 %, 바람직하게는 약 5 내지 40 중량 %, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 20 중량 % 의 양으로 사용된다.

"저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스" 는 히드록시프로필 셀룰로오스 내의 히드록시프로폭실기의 함량 (이하, "HPC 기의 함량" 으로 약칭될 수 있음) 이 약 5.0 내지 9.9 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스, 바람직하게는 HPC 기의 함량이 약 5.0 내지 7.0 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스, HPC 기의 함량이 약 7.0 내지 9.9 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 등을 의미한다.

HPC 기의 함량이 약 7.0 내지 9.9 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스로는, 예컨대 시판되는 LH-22, LH-32 및 그것들의 혼합물을 들 수 있다 [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (일본)]. 또한, 그것들은 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 JP-B-82 53100 에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

HPC 기의 함량이 약 5.0 내지 7.0 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스로는, 예컨대 하기 참조예에 기재된 LH-23, LH-33 및 그것들의 혼합물을 들 수 있다. 그것들은 그 자체로 공지된 방법, 예컨대 JP-B-82 53100 에 기재된 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

우선, 유리 알칼리성 물질을 포함하는 알칼리성 셀룰로오스 및 산화프로필렌을 반응시켜, 유리 알칼리성 물질을 포함하는 조(crude) 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스를 수득하였다.

구체적으로, 예컨대, 원료 펄프, 예컨대 목재 펄프 및 코튼 리더 (cotton leader) 를 약 10 내지 50 % 농도의 수산화나트륨 수용액에 함침시키고, 가압하여, NaOH/셀룰로오스비가 약 0.1 내지 1.2 (중량비) 인 알칼리성 셀룰로오스를 수득하였다. 다음으로, 약 20 내지 90 °C 에서 약 2 내지 8 시간 동안 교반하면서, 수득한 알칼리성 셀룰로오스 및 산화프로필렌을 반응 시킴으로써, 유리 알칼리성 물질을 포함하는 조 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스를 수득하였다. 산화프로필렌은 원하는 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 내의 히드록시프로폭실기의 함량이 5 중량 % 이상 7 중량 % 미만 (HPC 기의 함량이 약 5.0 내지 7.0 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 경우), 7 중량 % 이상 9.9 중량 % 미만 (HPC 기의 함량이 약 7.0 내지 9.9 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 경우) 의 양으로 사용된다.

유리 알칼리성 물질을 포함하는 조 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스는 모든 알칼리성 물질을 중화시키기 위해 필요한 약 5 내지 80 중량 % 의 산을 포함하는 열수 또는 물에 분산되고, 유리 알칼리성 물질을 포함하는 조 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 일부를 거기에 용해시켰다. 산을 더 첨가하여, 남아있는 알칼리성 물질을 중화시켰다.

중화 후, 배수, 건조 및 연마와 같은 몇몇 공정을 통상의 방법에 따라 수행하여, 원하는 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스를 수득하였다.

본 발명에 사용되는 "히드록시프로폭실기의 함량이 5.0 내지 7.0 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스" 의 입자경은, 평균 입자경으로서, 예컨대 약 5 내지 60  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 약 10 내지 40  $\mu\text{m}$  이다.

상기 범위에서, 상대적으로 큰 입자경을 갖는 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 (L-HPC) (예컨대, 약 26 내지 40  $\mu\text{m}$  의 평균 입자경을 갖는 L-HPC) 가 사용되는 경우, 붕괴도에서 우월한 약제학적 제제가 제조될 수 있다. 한편, 상대적으로 작은 입자경을 갖는 L-HPC (예컨대, 약 10 내지 25  $\mu\text{m}$  의 평균 입자경을 갖는 L-HPC) 가 사용되는 경우, 제제의 강도에서 우월한 약제학적 제제가 제조될 수 있다. 따라서, L-HPC 의 입자경은 원하는 약제학적 제제의 특성에 따라 적절히 선택될 수 있다.

"HPC 기의 함량이 5.0 내지 7.0 중량 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스" 또는 "HPC 기의 함량이 7.0 내지 9.9 % 인 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스" 는, 충분한 구강내 붕괴도 및 충분한 제제 강도를 수득하기 위해, 미세 과립과는 별도로 구강내 붕괴 정제 100 중량 % 에 대해, 통상 약 3 내지 50 중량 %, 바람직하게는 약 5 내지 40 중량 % 의 양으로 사용된다.

"결합제" 로는, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 결정질 셀룰로오스, α-전분 (전젤라틴화된 전분), 폴리비닐피롤리돈, 아라비아고무 분말, 젤라틴, 풀룰란 (pullulan), 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 등을 들 수 있다. 결합제로서 결정질 셀룰로오스의 사용은, 구강 내에서 우수한 붕괴 및 용해를 유지하면서, 더욱 우수한 제제 강도를 나타내는 고체 제제를 제공한다.

"산" 으로는, 예컨대 시트르산 (예, 무수 시트르산), 타르타르산, 말산 등을 들 수 있다.

"발포제" 로는, 예컨대 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다.

"인공 감미료" 로는, 예컨대 사카린 나트륨, 디포타슘 글리시리지네이트, 아스파르탐, 스테비아, 타우마틴 등을 들 수 있다.

"풍미제" 로는 합성 풍미제 또는 천연 풍미제, 예컨대 레몬, 라임, 오렌지, 멘톨, 딸기 등을 들 수 있다.

"윤향제" 로는, 예컨대 스테아르산 마그네슘, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 스테아르산 등을 들 수 있다.

"착색제" 로는, 예컨대 여러가지 식용 착색제, 예컨대 식용 황색 제 5 호, 식용 적색 제 2 호, 식용 청색 제 2 호 등, 식용 레이크, 산화 적색철 등을 들 수 있다.

"안정화제" 로는, 예컨대 상기 언급된 "염기성 무기염" 을 들 수 있다.

"부형제" 로는, 예컨대 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정질 셀룰로오스, 경(light) 규산 무수물, 산화티탄 등을 들 수 있다.

"붕괴제" 로는 약제학 분야에서 통상 사용되는 것들, 예컨대 (1) 크로스포비돈, (2) 초붕괴제 (superdisintegrants), 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨 [FMC-Asahi Chemical Co., Ltd. (일본)], 카르멜로스 칼슘 [Gotoku Chemical(Yakuhin), (일본)], (3) 카르복시메틸스타치 나트륨 [예, Matsutani Chemical Co., Ltd. (일본)], (4) 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 [예, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (일본)], (5) 옥수수 전분 등을 들 수 있다. 그 중, 예컨대 크로스포비돈이 바람직하다.

"크로스포비돈" 으로는 폴리비닐피롤리돈 (PVPP), 1-비닐-2-피롤리디논 동중중합체, 1-에테닐-2-피롤리디논 동중중합체 등, 예컨대 Kollidon CL [BASF 제조 (독일)], Polyplasdone XL [ISP Ltd. 제조 (일본)], Polypasdone XL-10 [ISP Ltd. 제조 (일본)], Polyplasdone INF-10 [ISP Ltd. 제조 (일본)] 등을 들 수 있다. 통상 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 크로스포비돈이 사용된다.

둘 이상의 상기 붕괴제는 주어진 비의 혼합물로서 사용될 수 있다. 예컨대, (i) 크로스포비돈 단독, 또는 (ii) 크로스포비돈 및 기타 붕괴제(들)가 바람직하게 사용된다.

"붕괴제" 는, 예컨대 미세 과립과는 별도로 구강내 붕괴 정제 100 중량 % 에 대해, 약 1 내지 15 중량 %, 바람직하게는 약 1 내지 10 중량 %, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 7 중량 % 의 양으로 사용된다.

본 발명에서, "미세 과립" 은, 예컨대 차폐제로서 산화티탄을 포함할 수 있다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 의 직경은 약 5 내지 20 mm, 바람직하게는 약 7 내지 15 mm, 더욱 바람직하게는 약 8 내지 13 mm 이다.

"구강내 붕괴 정제" 는 정제 내부에 어떠한 윤향제도 포함하지 않을 수 있다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 는 구강 내에서 빠른 붕괴도 또는 용해도, 또한 제제의 적절한 강도를 나타낸다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 의 구강내 붕괴 시간 (건강한 남성 또는 여성에 있어서, 구강의 침에 의해 붕괴를 종결시키기 위한 시간) 은 1 분 이하, 통상 약 50 초 이하, 바람직하게는 약 40 초 이하, 더욱 바람직하게는 약 30 초 이하이다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제"의 강도(정제 경도 시험기로 측정)는 통상 약 1 내지 20 kg, 바람직하게는 약 2 내지 15 kg, 더욱 바람직하게는 3 내지 8 kg 이다.

상기 언급된 미세 과립에서, "400  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖고, 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 (i) 25 중량 % 이상의 산-불안정성 생리학적 활성 물질 및 (ii) 염기성 무기염을 갖는, 미세 과립"은 신규하다.

"미세 과립"은 약 400  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 350  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자경을 갖는다. 바람직하게, 미세 과립의 평균 입자경은 300 내지 400  $\mu\text{m}$  이다. "미세 과립"의 평균 입자경과는 별도로, 최대 입자 크기를 고려하여, 입자경은 실질적으로 425  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 실질적으로 400  $\mu\text{m}$  이하이다. 바람직하게는, 입자경은 실질적으로 300 내지 400  $\mu\text{m}$  이하이다.

본 발명의 미세 과립에 있어서, 생리학적 활성 물질의 용해는 수용성 중합체(예, HPC, HPMC 등)가 상이한 점도 또는 함량을 갖도록 또는 조절된 비의 에탄올-용해성 수용성 중합체(예, HPC) 및 에탄올-불용성 수용성 중합체(예, HPMC)를 갖도록, 코우트를 제제화함으로써 조절될 수 있다. 생리학적 활성 물질의 용해는 액성에 의해 크게 영향을 받지 않으며, 적절히 조절될 수 있다.

본 발명의 "미세 과립"을 포함하는 약제학적 제제로서, 예컨대 고체 제제, 예컨대 정제, 과립, 미세 과립, 캡슐, 발포제 등; 액체 제제, 예컨대 현탁액 제제 등이 사용될 수 있다. 그 중, 정제가 바람직하고, 구강내 붕괴 정제가 더욱 바람직하다.

본 발명의 "미세 과립"이 구강내 붕괴 정제를 제외한 정제를 위해 사용되는 경우, 정제의 직경은 약 5 내지 10 mm, 바람직하게는 약 5 내지 8 mm 이다. 본 발명의 미세 과립이 캡슐을 위해 사용되는 경우, 캡슐의 크기는 바람직하게는 #2 캡슐 이하이다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 및 "본 발명의 미세 과립을 포함하는 약제학적 제제"는 투여시에 청량감을 부여하는, 발포 성분을 포함할 수 있다. 또한, 발포 성분을 포함하는 발포제를 사용하는 경우, 미세 과립 단독의 경우와 비교하여, 용해가 정확히 조절될 수 있다. 발포 성분으로서, 안전성에 방해되지 않는 한, 다양한 화합물들이 사용될 수 있다. 발포 성분의 예로는, 알칼리성 금속 탄산염(예, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등), 알칼리성 금속 탄산수소(예, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등) 및 탄산암모늄 등을 들 수 있다. 발포제(들)는 단독 또는 그것들의 둘 이상의 혼합물로 사용될 수 있다. 바람직한 발포 성분으로는 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산암모늄 등을 들 수 있다. 발포 성분의 비는, 기포를 형성할 수 있는, 예컨대 미세 과립 100 중량 %에 대해, 약 10 내지 2500 중량 %, 바람직하게는 약 50 내지 2000 중량 %(예, 약 75 내지 1500 중량 %), 더욱 바람직하게는 약 100 내지 1000 중량 %의 범위 내에서 선택될 수 있다.

작은 입자경을 갖는 미세 과립 및 발포제를 사용하는 경우, 동종 수용액 또는 현탁액을 빨리 제조하고, 분산된 상태를 유지하는 것이 유리하다. 그러나, 입자경이 너무 작은 경우, 미세 과립이 제조 공정시, 정전기에 의해 기계의 벽에 부착되는 문제가 발생하는 경향이 있다.

상기 미세 과립의 비부피는 약 3 ml/g 이하, 바람직하게는 약 2 ml/g 이하이다. 발포제 조성물을 첨가함으로써 수득되는 현탁액 내의 미세 과립의 동종 상태를 유지하기 위해, 분산 매질의 비중(비부피)에 따라, 비부피가 상기 범위에서 적절히 선택될 수 있다.

본 발명의 "조성물"은 공지된 조립법에 의해 제조될 수 있다.

"조립법"으로는, 예컨대 롤링 조립법(예, 원심 롤링 조립 등), 유동층 조립(예, 롤링 유동층 조립, 유동 조립 등), 교반 조립 등을 들 수 있다. 그 중, 유동층 조립법이 바람직하고, 롤링 유동층 조립법이 더욱 바람직하다.

"롤링 조립법"의 구체적인 예로는 Freund Industrial Co., Ltd. (일본)에서 제조한 "CF 장치" 등을 사용하는 방법을 들 수 있다. "롤링 유동층 조립법"의 구체적인 예로는 Powrex Corp. (미국)에서 제조한 "SPIR-A-FLOW", "multi plex", Fuji Paudal Co., Ltd. (일본)에서 제조한 "New-Marumerizer" 등을 사용하는 방법을 들 수 있다. 혼합물을 분무하기 위한 방법은 조립기의 종류에 따라 적절히 선택될 수 있고, 예컨대 상부 분무법, 하부 분무법, 접면 분무법 중 임의의 방법일 수 있다. 그 중, 접면 분무법이 바람직하다.

본 발명의 "조성물"은, 예컨대 산-불안정성 생리학적 활성 물질로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 핵을 코팅하는 것을 포함하는 방법에 따라 제조될 수 있다.

예컨대, 필요한 경우, 염기성 무기염, 결합제, 윤활제, 부형제, 수용성 중합체 등과 함께, 산-불안정성 생리학적 활성 물질로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 핵을 코팅하는 것을 포함하는, JP-A-5-92918 에 기재된 방법 (코팅법) 이 사용될 수 있다 (이하, "코팅층" 으로 약칭할 수 있음). 예컨대, 산-불안정성 생리학적 활성 물질 및 염기성 무기염으로, 다음에 결합제, 윤활제, 부형제, 수용성 중합체 등으로 더욱, 핵을 코팅하는 것을 포함하는 방법이 사용된다.

"핵" 의 평균 입자경은 약 250  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 약 50 내지 250  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 약 100 내지 250  $\mu\text{m}$ , 특히 바람직하게는 약 100 내지 200  $\mu\text{m}$  이다. 상기 평균 입자경을 갖는 "핵" 은 모두가 #50 체 (300  $\mu\text{m}$ ) 를 통과하는 입자, 전체의 약 5 w/w % 이하가 #60 체 (250  $\mu\text{m}$ ) 상에 남는 입자, 및 전체의 약 10 w/w % 이하가 #282 체 (53  $\mu\text{m}$ ) 를 통과하는 입자를 포함한다. "핵" 의 비부피는 약 5 ml/g 이하, 바람직하게는 약 3 ml/g 이하이다.

"핵" 의 예로는 (1) 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, (2) 약 150 내지 250  $\mu\text{m}$  이고, 결정질 셀룰로오스를 포함하는 구형 과립 생성물 (아비셀 SP, Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조), (3) 약 50 내지 250  $\mu\text{m}$  이고, 락토오스 (9 부) 및  $\alpha$ 전분 (1 부) 를 포함하는 교반 과립 생성물, (4) JP-A-61-213201 에 기재된 미결정질 셀룰로오스를 포함하는 구형 과립으로서 분류된 약 250  $\mu\text{m}$  이하인 미립, (5) 분무 또는 용융 조립에 의해 구형으로 형성된 왁스와 같은 가공 생성물, (6) 오일 성분을 포함하는 젤라틴 비드와 같은 가공 생성물, (7) 규산칼슘, (8) 전분, (9) 다공성 입자, 예컨대 키틴, 셀룰로오스, 키토산 등, 및 (10) 벌크 생성물, 예컨대 과립 당, 결정질 락토오스 또는 염화나트륨, 및 그것의 가공 제제를 들 수 있다. 또한, 이러한 핵은 그 자체로 공지된 연마법 또는 조립법에 따라 제조되고, 체질되어, 원하는 입자경을 갖는 입자로 제조될 수 있다.

상기 "결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물" 로는, 예컨대 (i) 100 내지 200  $\mu\text{m}$  이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예, Nonpareil 105 (70 - 140) (100 내지 200  $\mu\text{m}$  의 입자경), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (ii) 150 내지 250  $\mu\text{m}$  이고, 결정질 셀룰로오스 (3 부) 및 락토오스 (7 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예, Nonpareil NP-7:3, Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (iii) 100 내지 200  $\mu\text{m}$  이고, 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예, Nonpareil 105T (70-140) (100 내지 200  $\mu\text{m}$  의 입자경), Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조], (iv) 약 150 내지 250  $\mu\text{m}$  이고, 결정질 셀룰로오스 (5 부) 및 락토오스 (5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물 [예, Nonpareil NP-5:5, Freund Industrial Co., Ltd. (일본) 제조] 등을 들 수 있다.

적절한 강도를 유지하는 한편, 용해에 있어서 우월한 약제학적 제제를 제조하기 위해, "핵" 으로는 예컨대 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, 더욱 바람직하게는 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하고, 50 중량 % 이상의 락토오스를 포함하는 구형 과립 물질을 들 수 있다. 그 중, 40 내지 50 중량 % 의 결정질 셀룰로오스 및 50 내지 60 중량 % 의 락토오스를 포함하는 핵이 바람직하다.

본 발명에 사용되는 "핵" 으로서, 특히 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구형 과립 생성물, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 200  $\mu\text{m}$  의 직경을 갖고, 결정질 셀룰로오스 (4.5 부) 및 락토오스 (5.5 부) 를 포함하는 구형 과립 생성물이 사용될 수 있다.

"핵" 은 생리학적 활성 물질, 예컨대 상기 기재된 약제학적 성분을 포함할 수 있다. 또한, "핵" 은 생리학적 활성 물질의 방출이 생리학적 활성 물질을 포함하는 코팅층에 의해 조절될 수 있기 때문에, 생리학적 활성 물질을 포함하지 않을 수 있다.

"핵" 은 분말핵에 더하여, 코팅의 불규칙성을 감소시키기 위해, 바람직하게는 가능한한 균일한 구형이다.

"핵" 에 대한 "코팅층" 의 비는 생리학적 활성 물질의 용해 및 조성물의 입자 크기를 조절할 수 있는 범위 내, 예컨대 통상 핵 100 중량 % 에 대해서 약 50 내지 400 중량 % 에서 선택될 수 있다.

코팅층은 복수층으로 구성될 수 있다. 복수층의 한 층 이상은 생리학적 활성 물질을 포함해야 한다. 여러가지 층, 예컨대 코팅층을 구성하는, 활성 성분을 포함하지 않는 코팅층, 염기 코팅층, 및 장용성 코팅층의 배합이 적절히 선택될 수 있다.

"핵" 이 코팅되는 경우, 예컨대 상기 생리학적 활성 물질 및 수용성 중합체는 그것의 혼합물로 사용될 수 있다. 혼합물은 용액 또는 분산액일 수 있고, 유기 용매, 예컨대 물 또는 에탄올 또는 그것들의 혼합물을 사용함으로써 제조될 수 있다.

혼합물 내의 수용성 중합체의 농도는 생리학적 활성 물질 및 부형제의 비에 따라 다양하고, 작업성을 감소시키지 않도록 혼합물의 점도를 유지하고, 생리학적 활성 물질의 핵에 대한 결합 강도를 유지하기 위해, 통상 약 0.1 내지 50 중량 %, 바람직하게는 약 0.5 내지 10 중량 % 이다.

코팅층이 복수층을 포함하는 경우, 각 층내의 생리학적 활성 물질의 농도는 수용성 중합체의 점도 또는 함량비를 선택하거나, 생리학적 활성 물질 및 기타 부형제의 비가 다양한 혼합물을 사용하여 연속적으로 코팅함으로써, 연속적으로 또는 점차적으로 변화될 수 있다. 상기 경우, 전체 코팅층이 약 0.1 내지 50 중량 % 의 수용성 중합체를 포함하는 한, 수용성 중합체의 함량비가 약 0.1 내지 50 중량 % 범위 이외인 혼합물로 코팅될 수 있다. 또한, 공지된 방법에 따라, 불활성 코우트를 형성하는데 있어서, 코팅층은 불활성층이 생리학적 활성 물질을 포함하는 각 층을 차단할 수 있도록, 일부의 층을 포함할 수 있다.

또한, 호환가능성에서 적절하지 않은 둘 이상의 생리학적 활성 물질의 경우, 핵은 각각의 혼합물을 함께 또는 별도로 사용함으로써 코팅될 수 있다.

상기 코팅된 물질은 건조되고, 체를 통과시켜, 균일한 크기를 갖는 "조성물" 이 수득된다. 분말의 형태가 통상 핵에 따르므로, 거친 구형인 미세 과립이 수득될 수 있다. 체로서, 예컨대 #50 원형체 (300  $\mu\text{m}$ ) 가 사용될 수 있다. 조성물은, #50 원형체를 통과한 것을 선택함으로써 수득된다.

본 발명의 "미세 과립" 은 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 보호하거나, 장 내 용해를 부여하기 위해, 상기 조립법, 예컨대 장용성 코팅층으로 조성물을 코팅하는 것을 포함하는 방법과 동일한 방식에 따라 제조될 수 있다. 필요한 경우, 장용성 코팅층으로 코팅된 조성물은 수용성 당 알코올, 바람직하게는 만니톨에 의해 더 코팅될 수 있다. 이러한 경우, 미세 과립을 포함하는 구강내 붕괴 정제의 강도가 향상된다.

"장용성 코팅층" 은 바람직하게는 약 20 내지 70  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 약 30 내지 50  $\mu\text{m}$  의 두께를 갖고, 생리학적 활성 물질을 포함하는 조성물의 전체 표면을 코팅하는 층이다. 따라서, 조성물의 입자경이 더 작아질수록, 전체 미세 과립의 장용성 코팅층의 중량 % 는 더 커진다. 본 발명의 미세 과립에서, "장용성 코팅층" 은 전체 미세 과립의 약 30 내지 70 중량 %, 바람직하게는 약 50 내지 70 중량 % 이다.

"장용성 코팅층" 은 복수 (예, 2 또는 3) 층으로 구성될 수 있다. 예컨대, 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층, 다음으로 트리에틸 시트레이트를 갖는 코팅층을 사용하여 조성물을 코팅한 후, 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층으로 코팅하는 것을 포함하는 방법이 사용된다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 는 약제학 분야에서 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 방법으로는, 예컨대 "미세 과립" 및 "첨가제" 를 배합하고 성형한 후, 필요한 경우 건조시키는 것을 포함하는 방법을 들 수 있다. 구체적으로, 미세 과립 및 첨가제를, 필요한 경우 물과 배합하고 성형한 후, 필요한 경우 건조시키는 것을 포함하는 방법을 들 수 있다.

"배합 절차" 는 임의의 통상의 배합 기술, 예컨대 혼합, 정련, 조립 등에 의해 수행될 수 있다. 상기 "배합 절차" 는 예컨대 Vertical Granulator GV10 [Powrex Corp. (일본) 제조], Universal Kneader [Hata Iron Works Co., Ltd. (일본) 제조], 유동층 조립기 LAB-1 및 FD-3S [Powrex Corp. (일본) 제조], V-형 혼합기, 텀블링 혼합기 등과 같은 장치를 사용함으로써 수행된다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 를 위한 방법의 바람직한 예는 하기를 포함하는 방법이다:

- (i) 염기성 무기염 및 산-불안정성 생리학적 활성 물질로 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 핵을 코팅한 후, 수용성 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅하여, 조성물을 수득하고,
- (ii) 생성된 조성물을 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층, 다음으로 트리에틸 시트레이트를 갖는 장용성 코팅층으로 코팅한 후, 폴리에틸렌글리콜을 갖는 장용성 코팅층으로 코팅하고, 만니톨로 코팅하여, 미세 과립을 수득하고,
- (iii) 생성된 미세 과립을 첨가제와 배합한 후, 성형함.

본 발명의 약제학적 제제, 특히 구강내 붕괴 정제가 제제 또는 정제 내부에 유효제를 포함하지 않는 것인 경우, 이러한 제제는 바람직하게는 JP-A-56-14098, 일본 특허 제 2681601 호 등에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 제제, 특히 구강내 붕괴 정제는 충분한 강도를 갖는다. 이러한 유효제로는, 예컨대 스테아르산 마그네슘, 수크로오스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 스테아르산 등을 들 수 있다.

본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 약제학적 제제, 예컨대 고체 제제 (예, 정제, 과립, 미세 과립, 캡슐, 발포제 등) 및 액체 제제, 예컨대 현탁 제제는 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다.

본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 고체 약제학적 제제, 및 본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 는 또한 습윤 타정법에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법으로서, 바람직하게는 JP-A-5-271054 등에 기재된 방법이 사용된다. 상기는 또한 가습 후 건조에 의해서도 제조될 수 있다. 상기 방법으로서, 바람직하게는 JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 등에 기재된 방법이 사용된다. 즉, 강도를 증가시키기 위해, 타정 전 또는 후에 가습한 후, 건조시키는 것이 효과적이다.

"성형 절차" 는, 고체 제제가 정제, 특히 구강내 붕괴 정제인 경우, 단일 편치 타정기 [Kikusui Seisakusho (일본)] 또는 회전형 타정기 [Kikusui Seisakusho (일본)] 를 사용함으로써, 예컨대 0.5 내지 3 톤/cm<sup>2</sup>, 바람직하게는 1 내지 2 톤/cm<sup>2</sup> 의 압력으로 타정함으로써 수행될 수 있다.

"건조 절차" 는 당분야에서 통상 사용되는 임의의 기술, 예컨대 진공 건조, 유동층 건조 등에 의해 수행될 수 있다.

본 발명의 "미세 과립" 은 약제학적 제제를 위해 사용될 수 있다. 약제학적 제제로는, 예컨대 고체 제제, 예컨대 정제, 과립, 미세 과립, 캡슐, 발포제 등; 액체 제제, 예컨대 현탁액 제제 등을 들 수 있다. 그 중, 정제가 바람직하다. 상기 정제는 바람직하게는 제조 공정 및 유통을 통해 안정하도록, 적절한 강도를 갖는다.

본 발명의 미세 과립을 포함하는 고체 약제학적 제제는 구강내 붕괴 정제를 위해 사용되고, 물 없이 또는 물과 함께 투여될 수 있다.

투여 방법으로서, (1) 그대로 삼키지 않도록, 소량의 물, 또는 물 없이 구강내 침과 함께 용해 또는 붕괴에 의한 투여 방법, 또는 (2) 그대로 삼키는 경우, 물을 사용한 투여 방법을 들 수 있다. 또한, 정제는 물과 함께 용해 또는 붕괴되어 투여될 수 있다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 는 유리하게는 (a) 물 없이 투여하는 것이 필요한 경우, (b) 정제를 삼키는데 어려움을 겪는 환자에게 투여하는 경우, 또는 (c) 통상의 정제 형인 경우, 목에 걸리는 것에 대한 두려움이 있는 노인 또는 어린이에게 투여하는 경우에 사용된다.

상기 (a) 의 경우, 구강내 붕괴 정제는 바람직하게는 해열제, 진통제, 항염증제, 항불안제, 진해거담제, 멀미방지제, 자동차 질환의 예방 및 치료제 등에 사용된다.

상기 (b) 의 경우, 구강내 붕괴 정제는 바람직하게는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 기관지 천식, 뇌혈관 질환 등을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용된다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제", 및 본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 약제학적 제제는 포유류, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 고양이, 개, 소, 말, 원숭이, 인간 등에 안전하게 경구 투여될 수 있다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제", 및 본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 약제학적 제제의 용량은 약제학적 활성 성분, 대상, 질병의 종류 등에 따라 변화하며, 용량은 약제학적 활성 성분의 용량이 유효량하도록 선택될 수 있다.

예컨대, 벤즈이미다졸 화합물 (I) 또는 그것의 염, 예컨대 란소프라졸이 산-불안정성 생리학적 활성 물질, 특히 약제학적 활성 성분으로서 사용되는 경우, 본 발명의 "구강내 붕괴 정제" 및 본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 약제학적 제제는 소화성 궤양 (예, 위 궤양, 십이지장 궤양, 문합 궤양, Zollinger-Ellyson 증후군 등), 위염, 역류성 식도염 등의 치료 및 예방; H. 파이프리의 박멸; 소화성 궤양, 급성 스트레스성 궤양, 및 출혈성 위염에 의해 유발되는 위장관 출혈의 억제; 침입성 스트레스 (예, 후속적인 집중 처치 또는 집중 치료가 필요한 대규모 수술을 필요로 하는, 넓은 범위의 화상, 뇌혈관 질환, 두부 손상, 많은 기관의 부전에 의해 유발되는 스트레스) 에 의해 유발되는 위장관 출혈의 억제; 비스테로이드성 항염증제에 의

해 유발되는 궤양의 치료 및 예방; 수술 후 스트레스에 의해 유발되는 위산과다증 및 위궤양의 치료 및 예방; 마취 전 투여 등에 유용하다. 성인 1명 (체중: 60 kg) 당 제제의 용량은, 벤즈이미다졸 화합물 (I) 또는 그것의 염, 예컨대 란소프라졸로서, 약 0.5 내지 1,500 mg/일, 바람직하게는 약 5 내지 150 mg/일이다.

본 발명의 "구강내 붕괴 정제", 및 본 발명의 "미세 과립" 을 포함하는 약제학적 제제는 1 일 1 회, 또는 1 일 2 또는 3 회 분리하여 투여될 수 있다.

[발명을 수행하기 위한 최량의 형태]

하기 실시예 및 참조예는 또한 본 발명을 설명하고 있으나, 이에 의해 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

구체적으로 달리 지시되지 않는다면, 하기 "%" 는 중량 % 를 의미한다.

또한, 히드록시프로폭실기의 함량은 일본 약전 (제 13 개정) 에 기재된 방법에 따라 측정된다.

실시예에서 제조되는 정제 및 과립의 물리적 성질은 하기 시험법에 의해 측정되었다.

(1) 경도 시험

정제 경도 시험기 [Toyama Sangyo, Co. Ltd. (일본) 제조] 를 사용하여 측정하였다. 시험은 10 회 수행되었고, 평균 값이 나와 있다.

(2) 구강내 붕괴 시간

구강 내 침 만에 의한 완전한 붕괴를 위한 시간을 측정하였다.

(3) 잔류비

일본 약전에 기재된 용해 시험의 제 2 법에 따라, 1 시간 동안 0.1 N HCl (75 rpm) 500 ml 를 사용함으로써 용해 시험을 수행하였다. 그 후, 장용성 미세 과립을 체에 의해 수집하였다. 수집된 미세 과립 내 약물의 함량을 HPLC 방법에 의해 측정하였다. 별도로 HPLC 방법에 의해 측정된 정제 내 약물의 함량을 사용하여, 하기 표현에 따라 잔류비를 계산하였다.

잔류비 = (1 시간 동안 0.1 N HCl 을 사용하여 용해 시험 후, 수집된 미세 과립 내의 약물의 함량)/(정제 내 약물의 함량)

(4) 내산성: 0.1 N HCl 을 사용한 용해

일본 약전에 정의된 용해 시험의 제 2 법을 따라, 1 시간 동안 0.1 N HCl (75 rpm) 500 ml 를 사용함으로써, 용해 시험을 수행하였다. 그 후, 시험 매질을 수집하고, 0.45 μm 막 필터를 사용함으로써, 여과하였다. 흡광도를 측정하여, 0.1 N HCl 내로의 약물의 용해도를 계산하였다.

(5) 평균 입자경: 부피 근거의 분포 중간경 (중간경: 축적 분포로부터 50 % 입자경)

레이저 회절 분석기, 형: HEROS RODOS [상품명, Sympatec (독일) 제조] 를 사용하여 측정을 수행하였다.

**실시예**

실시예 1

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 Nonpareil 105 (70-140) 300 g (입자경 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 85 °C 및 약 28 °C 로 조절하면서, 20 g/분의 분무 속



도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 7 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #60 원형체 (250  $\mu\text{m}$ ) 및 #100 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 과립 750 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 300 g

탄산마그네슘 100 g

L-HPC 50 g

HPC (SSL 형) 100 g

물 1650 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본), MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 680 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 70  $^{\circ}\text{C}$  및 약 36  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 10 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 650 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

HPMC 32 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

탈크 8 g

물 760 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 450 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65  $^{\circ}\text{C}$  및 약 36  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 17 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다. 코팅된 분말을 40  $^{\circ}\text{C}$  에서 16 시간 동안 진공에서 건조시키고, #42 원형체 (355  $\mu\text{m}$ ) 및 #80 원형체 (177  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 950 g 을 수득하였다.

장용성 필름 코팅 액체:

Eudragit L30D-55 1078.3 g

Eudragit NE30D 138.5 g

트리에틸 시트레이트 46.0 g

글리세릴 모노스테아레이트 23.1 g

탈크 16.0 g

폴리소르베이트 80 9.0 g

산화황색철 0.5 g

물 2038.5 g

체	중량비
#18 (850 $\mu\text{m}$ ) 상	0 %
#30 (500 $\mu\text{m}$ ) 상	0 %
#200 (75 $\mu\text{m}$ ) 상	100 %
#200 (75 $\mu\text{m}$ ) 통과	0 %

(4) 과립화된 분말의 제조

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 에리트ريت 1321.2 g [Nikken Chemical Co., Ltd. (일본) 제조] , 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 360.0 g [히드록시프로폭실기 함량 8.8 %, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (일본) 제조] , 시트르산 무수물 18.0 g, 및 아스파르탐 1.8 g 으로 충전하고, 정제수 896.4 ml 에 폴리에틸렌 글리콜 (PEG-6000) 3.6 g 을 용해시킴으로써 제조된 용액을 분무하면서 조립을 수행하였다. 과립을 건조시켜, 과립화된 분말을 수득하였다. 과립화된 분말에 크로스포비돈 90.0 g 및 스테아르산 마그네슘 5.4 g 을 첨가하고, 백 (bag) 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(5) 구강내 붕괴 정제의 제조

이하, 상기 "핵을 갖고 장용성 코팅된 과립" 은 "장용성 코팅된 분말" 로서 명명된다.

상기 장용성 코팅된 분말 200.0 g, 및 상기 혼합된 분말 300.0 g 을 타정압 1.0  $\text{톤}/\text{cm}^2$  에서, 직경 11 mm 의, 경사진 모서리를 갖는 펀치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

참조예 1

49 % 수산화나트륨 수용액에 목재 펄프를 함침시킨 후, 그것을 가압함으로써, 24.1 % NaOH, 1.7 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 42.9 % 셀룰로오스, 31.8%  $\text{H}_2\text{O}$  를 포함하는 알칼리성 셀룰로오스를 수득하였다. 반응기를 100 중량부의 알칼리성 셀룰로오스로 충전하였다. 그 후, 질소 기체 치환을 수행하였다. 치환 후, 5 중량부의 산화프로필렌을 반응기에 충전하고, 40  $^{\circ}\text{C}$  에서 1 시간, 50  $^{\circ}\text{C}$  에서 1 시간, 및 70  $^{\circ}\text{C}$  에서 1 시간 동안 교반하면서 반응시켜, 103 중량부의 반응물을 수득하였다.

한편, 2.5 중량부의 65  $^{\circ}\text{C}$  인 열수 및 0.13 중량부의 빙초산 (중성화를 위한 등가물에 대해 약 40 중량 %, 초기 중성화된 산) 으로 정련기를 충전하고, 거기에 상기 생성된 알칼리성 셀룰로오스 1 중량부를 분산시켰다. 그 후, 온도를 30  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하여, 반응물의 일부 및 0.20 중량부의 빙초산 (중성화를 위한 등가물의 잔류물, 완전히 중성화된 산) 을 용해시켜, 용해물의 일부 및 침전물의 일부를 포함하는 가공된 섬유 생성물을 수득하였다.

수득한 생성물을 약 80  $^{\circ}\text{C}$  인 열수로 세척하고, 배수하고, 건조시키고, 고롤링충격 연마기로 연마하고, 100 메쉬의 체로 체질하여, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 의 분말 (히드록시프로폭실기 함량 : 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8  $\mu\text{m}$ ) 을 수득하였다.

참조예 2

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-23 의 분말 (히드록시프로폭실기 함량: 5.7 중량 %, 평균 입자경: 30.8  $\mu\text{m}$ ) 을 참조예 1 과 동일한 방식으로 수득하였다.

실시예 2

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 300 g 의 Nonpareil 105 [(상품명) 입자경: 100 내지 200  $\mu\text{m}$ ] 로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 70 °C 및 약 30 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 분무 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #48 원형체 (300  $\mu\text{m}$ ) 및 #100 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 분말 2186 g (150 내지 300  $\mu\text{m}$ ) 을 수득하였다.

분무 액체:

란소프라졸 927 g

탄산마그네슘 309 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 154.5 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

(평균 입자경: 17.57  $\mu\text{m}$ )

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 309 g

정제수 3955 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 2040 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 75 °C 및 약 40 °C 로 조절하면서, 13 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 2145 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸 셀룰로오스 264 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

정제수 5016 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1710 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 70 °C 및 약 40 °C 로 조절하면서, 17 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하고, 7 분 동안 건조시킨 후, #42 원형체 (355  $\mu\text{m}$ ) 및 #80 원형체 (177  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 정립하고, 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 2393 g (177 내지 355  $\mu\text{m}$ ) 을 수득하였다.

장용성 필름 코팅 액체:

Eudragit L30D-55 5016.4 g

Eudragit NE30D 559.0 g

트리에틸 시트레이트 333.7 g

글리세릴 모노스테아레이트 106.5 g

폴리소르베이트 80 34.8 g

산화적색철 1.8 g

정제수 2547.1 g

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 600 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65 °C 및 약 32 °C 로 조절하면서, 11 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅 액체를 분무한 후, 7 분 동안 건조시켜, 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 617 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 334.1 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 33 g

정제수 297 g

(5) 만니톨-과립화된 분말의 제조

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 만니톨 800 g [Merck Japan Co., Ltd. 제조] 으로 충전하고, 정제수 315 g 을 분무하면서 조립을 수행하였다. 과립을 건조시켜, 과립화된 분말 727.3 g 을 수득하였다.

(6) 혼합된 분말의 제조

상기 만니톨-과립화된 분말 97.3 g 에 상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 105 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 15.0 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8 μm), 결정질 셀룰로오스 22.5 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 7.5 g, 시트르산 무수물 1.5 g, 아스파르탐 0.45 g 및 스테아르산 마그네슘 0.75 g 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(7) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 250.0 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 11 mm 의 펀치 (15R) 를 갖는, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 5.9 kg 및 30 초였다.

실시예 3

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 Nonpareil 105 (상품명) 900 g (입자경 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 75 °C 및 약 29 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 5654.7 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #60 원형체 (250 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 정립하고, 핵을 가진 과립 2424 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 1080 g

탄산마그네슘 360 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 360 g

정제수 4608 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 2337.5 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 41 °C 로 조절하면서, 18 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 6050 g 의 하부 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하여, 필름-하부코팅된 코팅된 핵을 가진 과립 2551 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 332.5 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 17.5 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

(평균 입자경: 17.57  $\mu\text{m}$ )

정제수 6650 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 570 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 75 °C 및 약 40 °C 로 조절하면서, 18 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 2646 g 의 장용성 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 8 분 동안 건조를 수행하였다. 코팅된 분말을 #42 원형체 (355  $\mu\text{m}$ ) 및 #70 원형체 (212  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 1116 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 326.9  $\mu\text{m}$  였다.

장용성 필름 코팅 액체:

Eudragit L30D-55 1911 g

Eudragit NE30D 212.9 g

트리에틸 시트레이트 127.1 g

글리세릴 모노스테아레이트 40.6 g

폴리소르베이트 80 13.3 g

산화적색철 0.8 g

정제수 970.3 g

#### (4) 혼합된 분말의 제조

상기 장용성 코팅된 과립 200 g 에 만니톨 189.7 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-23 30.0 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %, 평균 입자경: 17.8  $\mu\text{m}$ ), 결정질 셀룰로오스 60.0 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 15.0 g, 시트르산 무수물 2.8 g 및 스테아르산 마그네슘 25 g 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

#### (5) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 250.0 g 을 타정압 1.5  $\text{톤}/\text{cm}^2$  에서, 직경 11 mm 의 펀치 (15R) 를 갖는, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 4.2 kg 및 24 초였다.

### 실시예 4

#### (1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 900 g 의 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200  $\mu\text{m}$ ) 으로 충전시켰다.

입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 75  $^{\circ}\text{C}$  및 약 32  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 20 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 5654.7 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #48 원형체 (300  $\mu\text{m}$ ) 및 #100 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 과립 2280 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 1080 g

탄산마그네슘 360 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 360 g

정제수 4608 g

#### (2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 1020 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 85  $^{\circ}\text{C}$  및 약 40  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 15 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 1980 g 의 하부코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1330.5 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸셀룰로오스 120 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

산화티탄 (TiO<sub>2</sub>) 240 g

Sterilized Talc (상품명) 240 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

탄산마그네슘 120 g

정제수 2880 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 460 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 41 °C 로 조절하면서, 13 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 2205 g 의 장용성 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지하였다.

장용성 필름 코팅 액체:

Eudragit L30D-55 2290 g

Eudragit NE30D 253 g

트리에틸 시트레이트 153 g

글리세릴 모노스테아레이트 20 g

폴리소르베이트 80 8 g

산화티탄 (TiO<sub>2</sub>) 53 g

Sterilized Talc H (상품명) 53 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

정제수 2420 g

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 이후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 사용하면서, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 35 °C 로 조절하면서, 16 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 824 g 의 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (355 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 806 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 326.6 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 320 g

정제수 2880 g

(5) 혼합된 분말의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 120 g 에 만니톨 87.75 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-23 8.5 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 4.5 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 결정질 셀룰로오스 19.5 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 6.5 g, 시트르산 무수물 1.3 g, 아스파르탐 1.3 g 및 스테아르산 마그네슘 0.65 g 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(6) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 250.0 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 11 mm 의 펀치 (15R) 를 갖는, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 3.9 kg 및 20.5 초였다.

내산성 시험 후 수득된 정제의 잔류비는 97 % 였다.

실시예 5

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 900 g 의 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65 °C 및 약 30 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 5661 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 8 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 과립 2074 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 1080 g

탄산마그네슘 360 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 360 g

정제수 4680 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 2074 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 78 °C 및 약 40 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리



제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 1980 g 의 하부코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 9 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350  $\mu\text{m}$ ) 및 #100 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 2555 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸셀룰로오스 252 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

산화티탄 ( $\text{TiO}_2$ ) 108 g

Sterilized Talc (상품명) 108 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

만니톨 252 g

정제수 3600 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1320 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80  $^{\circ}\text{C}$  및 약 42  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 1638 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (A):

Eudragit L30D-55 1219.2 g

Eudragit NE30D 134.4 g

폴리에틸렌 글리콜 6000 40.8 g

글리세릴 모노스테아레이트 24.0 g

폴리소르베이트 80 7.2 g

산화철 0.24 g

산화철 (황색) 0.24 g

시트르산 무수물 0.48 g

정제수 1693 g

이 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 76 °C 및 약 42 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (B) 를 분무하였다. 규정량 6552 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (B):

Eudragit L30D-55 4032 g

Eudragit NE30D 447.8 g

트리에틸 시트레이트 269.3 g

글리세릴 모노스테아레이트 86.4 g

폴리소르베이트 80 25.9 g

산화철 0.86 g

산화철 (황색) 0.86 g

시트르산 무수물 0.72 g

정제수 2624 g

이 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 42 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 상기 언급된 조성물의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 819 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 이후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 사용하면서, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 85 °C 및 약 35 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 822 g 의 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 1964 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 333.7 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 180 g

정제수 1080 g

(5) 혼합된 분말의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 270 g 에 만니톨 204.0 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 30 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 결정질 셀룰로오스 30 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 15 g, 시트르산 무수물 3 g, 아스파르탐 9 g, 스테아르산 마그네슘 6 g 및 풍미제 3 g [STRAWBERRY DURAROME (상품명), Nihon Filmenich Co., Ltd. (일본) 제조] 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(6) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 570 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 13 mm 의 경사진 모서리를 갖는 펀치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 570 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 2.6 kg 및 20 초였다.

수득된 정제의 내산성은 3.5 % 였다.

#### 실시예 6

##### (1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 750 g 의 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65 °C 및 약 30 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 4717.5 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 8 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 과립 1811 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 900 g

탄산마그네슘 300 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 150 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 300 g

정제수 3900 g

##### (2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 1811 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 78 °C 및 약 38 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 5274 g 의 하부코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 9 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 2628 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸 셀룰로오스 378 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

산화티탄 (TiO<sub>2</sub>) 162 g

Sterilized Talc (상품명) 162 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 270 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

만니톨 378 g

정제수 5400 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1560 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 70 °C 및 약 40 °C 로 조절하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 6048 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (A):

Eudragit L30D-55 4032 g

Eudragit NE30D 447.8 g

트리에틸 시트레이트 269.3 g

글리세릴 모노스테아레이트 86.4 g

폴리소르베이트 80 25.9 g

산화철 0.86 g

산화철 (황색) 0.86 g

시트르산 무수물 0.72 g

정제수 2624 g

이 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 72 °C 및 약 42 °C 로 조절하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (B) 를 분무하였다. 규정량 819 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (B):

Eudragit L30D-55 609.6 g

Eudragit NE30D 68.0 g

폴리에틸렌 글리콜 6000 20.4 g

글리세릴 모노스테아레이트 12.0 g

폴리소르베이트 80 3.6 g

산화철 0.12 g

산화철 (황색) 0.12 g

시트르산 무수물 0.24 g

정제수 846.7 g

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 이후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 사용하면서, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65 °C 및 약 38 °C 로 조절하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 882 g 의 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 17 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 2825 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 330.5 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 180 g

정제수 1080 g

(5) 혼합된 분말의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 270 g 에 만니톨 204.0 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 30 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 결정질 셀룰로오스 30 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 15 g, 시트르산 무수물 3 g, 아스파르탐 9 g, 스테아르산 마그네슘 6 g 및 풍미제 3 g [STRAWBERRY DURAROME (상품명), Nihon Filmenech Co., Ltd. (일본) 제조] 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(6) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 570 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 13 mm 의 경사진 모서리를 갖는 펀치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 570 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 3.1 kg 및 22 초였다.

수득된 정제의 내산성은 2.5 % 였다.

실시예 7

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 750 g 의 Nonpareil 105 (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 75 °C 및 약 30 °C 로 조절하면서, 20 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 4717.5 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하여, 핵을 가진 과립 1842 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 900 g

탄산마그네슘 300 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 150 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 300 g

정제수 3900 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 1842 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 74 °C 및 약 38 °C 로 조절하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 5365 g 의 하부코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 9 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 2770 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸셀룰로오스 378 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

산화티탄 (TiO<sub>2</sub>) 162 g

Sterilized Talc (상품명) 162 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 270 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

만니톨 378 g

정제수 5400 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1300 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 78 °C 및 약 39 °C 로 조절하면서, 21 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 5040 g 의 장용성 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 16 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 분말을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 2453 g 을 수득하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (A):

Eudragit L30D-55 4032 g

Eudragit NE30D 447.8 g

트리에틸 시트레이트 269.3 g

글리세릴 모노스테아레이트 86.4 g

폴리소르베이트 80 25.9 g

산화철 0.86 g

산화철 (황색) 0.86 g

시트르산 무수물 0.72 g

정제수 2624 g

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 1000 g 으  
로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 ℃ 및 약 38 ℃ 로 조절하면서, 19 g/분의 분무 속도로 접면 분무법  
에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (B) 를 분무하였다. 규정량 273 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분  
무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (B):

Eudragit L30D-55 610.4 g

Eudragit NE30D 68.0 g

폴리에틸렌 글리콜 6000 20.4 g

글리세릴 모노스테아레이트 12.0 g

폴리소르베이트 80 3.6 g

산화철 0.12 g

산화철 (황색) 0.12 g

시트르산 무수물 0.24 g

정제수 845.12 g

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 이후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 사용하면서, 입구 공기 온도 및 로딩  
온도를 각각 75 ℃ 및 약 35 ℃ 로 조절하면서, 20 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름  
코팅 액체를 분무하였다. 규정량 294 g 의 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분  
동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성  
코팅 및 만니톨 코팅된 과립 1061 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 307.1 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 120 g

정제수 720 g

(5) 혼합된 분말의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 270 g 에 만니톨 207 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 30 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 결정질 셀룰로오스 30 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 15 g, 시트르산 무수물 3 g, 아스파르탐 9 g, 스테아르산 마그네슘 6 g 및 풍미제 3 g [STRAWBERRY DURAROME (상품명), Nihon Filmenich Co., Ltd. (일본) 제조] 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(6) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 570 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 13 mm 의 경사진 모서리를 갖는 펀치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 570 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 3.2 kg 및 24 초였다.

실시예 8

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 900 g 의 Nonpareil 105T (상품명) (입자경: 100 내지 200 μm) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 71 내지 78 °C 및 약 31 °C 로 조절하면서, 21 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량 5550 g 의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 21 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 가진 과립 1723 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 1080 g

탄산마그네슘 360 g

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

히드록시프로필 셀룰로오스 (SSL 형) 360 g

정제수 4680 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 2074 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 77 °C 및 약 41 °C 로 조절하면서, 21 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하였다. 규정량 2787 g 의 하부코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 13 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #42 원형체 (350 μm) 및 #100 원형체 (150 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1958 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

히드록시프로필메틸셀룰로오스 252 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)



산화티탄 (TiO<sub>2</sub>) 108 g

Sterilized Talc (상품명) 108 g

[Matsumura Sangyo Co. Ltd. (일본) 제조]

저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 180 g

(히드록시프로폭실기 함량: 8.8 중량 %)

만니톨 252 g

정제수 3600 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 1100 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 41 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 1365 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (A):

Eudragit L30D-55 1017.3 g

Eudragit NE30D 113.3 g

폴리에틸렌 글리콜 6000 34.0 g

글리세릴 모노스테아레이트 20.0 g

폴리소르베이트 80 6.0 g

산화철 0.2 g

산화철 (황색) 0.2 g

시트르산 무수물 0.4 g

정제수 1410.8 g

이 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 76 °C 및 약 41 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체 (B) 를 분무하였다. 규정량 5040 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

장용성 필름 코팅 액체 (B):

Eudragit L30D-55 3360 g

Eudragit NE30D 373.2 g

트리에틸 시트레이트 224.4 g

글리세릴 모노스테아레이트 72.0 g

폴리소르베이트 80 21.6 g

산화철 0.72 g

산화철 (황색) 0.72 g

시트르산 무수물 0.6 g

정제수 1706.8 g

이 후, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 42 °C 로 조절하면서, 21 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 상기 언급된 조성물의 장용성 필름 코팅 액체 (A) 를 분무하였다. 규정량 682.5 g 의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다.

(4) 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립의 제조

(3) 이후, 원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 사용하면서, 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 80 °C 및 약 36 °C 로 조절하면서, 22 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 필름 코팅 액체를 분무하였다. 규정량 735 g 의 필름 코팅 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 10 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #35 원형체 (420 μm) 및 #60 원형체 (250 μm) 를 통해 여과하여, 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 2319.5 g 을 수득하였다.

수득된 과립의 평균 입자경은 392.7 μm 였다.

필름 코팅 액체:

만니톨 100 g

정제수 600 g

(5) 혼합된 분말의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅 및 만니톨 코팅된 과립 270 g 에 만니톨 204.0 g, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-33 30 g (히드록시프로폭실기 함량: 5.8 중량 %), 결정질 셀룰로오스 30 g [CEOLUS KG-801 (상품명), Asahi Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 크로스포비돈 15 g, 시트르산 무수물 3 g, 아스파르탐 9 g, 스테아르산 마그네슘 6 g 및 풍미제 3 g [STRAWBERRY DURAROME (상품명), Nihon Filmenich Co., Ltd. (일본) 제조] 을 첨가하고, 이것을 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(6) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 혼합된 분말 570 g 을 타정압 1.5 톤/cm<sup>2</sup> 에서, 직경 12 mm 의 경사진 모서리를 갖는 펀치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 570 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득된 각 정제의 경도 및 구강내 붕괴 시간은 각각, 3.7 kg 및 35 초였다.

수득한 정제의 내산성은 3.4 % 였다.

실시예 9

(1) 핵을 가진 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 Nonpareil 105 (70-140) 300 g (입자경 100 내지 200  $\mu\text{m}$ ) 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 85  $^{\circ}\text{C}$  및 약 28  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 20 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 벌크 액체를 분무함으로써 Nonpareil 을 코팅하였다. 규정량의 벌크 액체가 분무되었을 때, 분무 공정을 중지한 후, 조립기 내에서 7 분 동안 건조를 수행하였다. 생성된 과립을 #48 원형체 (300  $\mu\text{m}$ ) 및 #100 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 정립하고, 핵을 가진 과립 757 g 을 수득하였다.

벌크 액체:

란소프라졸 300 g

탄산마그네슘 100 g

L-HPC 50 g

HPC (SSL 형) 100 g

물 1650 g

(2) 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 가진 과립 680 g 으로 충전하였다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 70  $^{\circ}\text{C}$  및 약 36  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 10 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 하부코팅 액체를 분무하여, 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 672 g 을 수득하였다.

하부코팅 액체:

HPMC 32 g

(2910 형, 점도: 3 센티스토크스)

탈크 8 g

물 760 g

(3) 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립의 제조

원심성 유동 코팅 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, MP-10 (2 형)] 를 상기 핵을 갖고 필름-하부코팅된 과립 450 g 으로 충전시켰다. 입구 공기 온도 및 로딩 온도를 각각 65  $^{\circ}\text{C}$  및 약 36  $^{\circ}\text{C}$  로 조절하면서, 17 g/분의 분무 속도로 접면 분무법에 따라, 미리 제조된 하기 조성의 장용성 필름 코팅 액체를 분무하였다. 코팅된 분말을 40  $^{\circ}\text{C}$  에서 16 시간 동안 진공 건조시키고, #42 원형체 (355  $\mu\text{m}$ ) 및 #80 원형체 (177  $\mu\text{m}$ ) 를 통해 정립하여, 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 950 g 을 수득하였다.

수득한 과립의 평균 입자경은 285.4  $\mu\text{m}$  였다.

장용성 필름 코팅 액체:

Eudragit L30D-55 1078.3 g

Eudragit NE30D 138.5 g

트리에틸 시트레이트 46.0 g

글리세릴 모노스테아레이트 16.5 g

탈크 16.0 g

폴리소르베이트 80 9.0 g

산화철 0.5 g

물 2038.5 g

체	중량비
#18 (850 $\mu\text{m}$ ) 상	0 %
#30 (500 $\mu\text{m}$ ) 상	0 %
#200 (75 $\mu\text{m}$ ) 상	100 %
#200 (75 $\mu\text{m}$ ) 통과	0 %

(4) 과립화된 분말의 제조

유동층 조립기 [Powrex Corp. (일본) 제조, LAB-1] 를 에리트리트 1321.2 g [Nikken Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스 LH-32 360.0 g [히드록시프로폭실기 함량 8.8 %, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (일본) 제조], 시트르산 무수물 18.0 g, 및 아스파르탐 1.8 g 으로 충전하고, 정제수 896.4 ml 에 폴리에틸렌 글리콜 (PEG-6000) 3.6 g 을 용해시킴으로써 제조된 용액을 분무하면서 조립을 수행하였다. 과립을 건조시켜, 과립화된 분말을 수득하였다. 과립화된 분말에 크로스포비돈 90.0 g 및 스테아르산 마그네슘 5.4 g 을 첨가하고, 백 내에서 혼합하여, 혼합된 분말을 수득하였다.

(5) 구강내 붕괴 정제의 제조

상기 핵을 갖고 장용성 코팅된 과립 200.0 g 및 상기 혼합된 분말 300.0 g 을 타정압 1.0  $\text{톤}/\text{cm}^2$  에서, 직경 11 mm 의, 경사진 모서리를 갖는 편치를 가진, Autograph (상품명; 압축력 측정 장치) 를 사용하여 타정하여, 각각 500 mg 인 정제를 수득하였다.

이에 수득한 각 정제의 경도, 구강내 붕괴 시간 및 내산성 시험 후의 잔류비는 각각, 4.2 kg, 27 초 및 96.3 % 였다.

**산업상 이용 가능성**

본 발명의 구강내 붕괴 정제는, 노인 또는 어린이에게 투여될 수 있고, 물 없이 용이하게 투여될 수 있는 구강내 붕괴 정제로서, 우수한 붕괴도 또는 용해를 가져, 여러가지 질환의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 구강내 붕괴 정제는 입 속에 거칠기를 느끼게 하지 않을, 평균 입자경을 갖는 미세 과립 및 장용성 코팅층을 포함하기 때문에, 투여시의 불편함 없이 용이하게 투여될 수 있으며, 우수한 내산성을 갖는다.

또한, 본 발명의 구강내 붕괴 정제는 제조 과정 또는 순환 과정을 통해 실질적으로 손상되지 않을, 적절한 강도를 갖기 때문에, 장기간 저장시 안정성이 우수하고, 투여시 사용이 용이하다.

또한, 본 발명의 미세 과립은 산-불안정성 생리학적 활성 물질을 안정하게 유지하고, 고함량의 생리학적 활성 물질을 포함하고, 크기가 작고, 우수한 안정성을 갖는 것을 특징으로 하기 때문에, 여러가지 컴팩트 약제학적 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 현탁액 등을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제제는 투여 시에 사용되기에 용이하다. 또한, 본 발명의 미세 과립은 압축 후 우수한 내산성을 가진다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(i) 400  $\mu\text{m}$  이하이며 100 호 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통과하지 않는 크기의 평균 입자경을 갖는 미세 과립, 및 (ii) 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 환원 전분 사카라이드, 자일리톨, 환원 파라티노오스, 및 에리트리톨에서 선택된 수용성 당 알코올을 미세 과립 이외의 성분 100 중량 % 에 대해 5 내지 97 중량 % 함유하는 첨가제를 포함하며, 그 미세 과립은 구강내에서 거친 감촉을 부여하지 않으며, 장용성 코팅 제제인 제 1 성분 및 서방성 제제인 제 2 성분을 함유하는 장용성 코팅층에 의해 코팅된 조성을 포함하고, 상기 조성물은 10 중량 % 내지 50 중량 % 의 비타민, 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물 또는 그의 염에서 선택된 산 불안정성 생리학적 활성물질을 함유하며, 정제의 경도가 1 내지 20 kg 인, 물 없이 복용가능한 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 미세 과립의 평균 입자경이 300 내지 400  $\mu\text{m}$  인 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 미세 과립이 1 % 수용액 또는 현탁액의 형태로 있을 때 염기성 pH 를 갖는 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 또는 이들의 혼합물에서 선택된 염기성 무기염을 더 포함하는 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 4.

삭제

## 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 장용성 코팅층으로 코팅된 조성물이 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 환원 전분 사카라이드, 자일리톨, 환원 파라티노오스, 및 에리트리톨에서 선택된 수용성 당 알코올을 포함하는 코팅층으로 더 코팅된 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 첨가제가 (i) 결정질 셀룰로오스, (ii) 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스, 또는 (i) 결정질 셀룰로오스 및 (ii) 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 7.

제 1 항에 있어서, 미세 과립의 입자경이 425  $\mu\text{m}$  이하이며 100 호 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통과하지 않는 크기를 갖는 것임을 특징으로 하는 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 8.

제 1 항에 있어서, 미세 과립의 입자경이 400  $\mu\text{m}$  이하이며 100 호 원형체 (150  $\mu\text{m}$ ) 를 통과하지 않는 크기를 갖는 것임을 특징으로 하는 구강내 붕괴 정제.

## 청구항 9.

제 1 항에 있어서, 산-불안정성 생리학적 활성 물질이 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물 또는 그의 염인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 10.**

제 9 항에 있어서, 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물이 란소프라졸인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 11.**

제 3 항에 있어서, 1 % 수용액 또는 현탁액의 형태로 있을 때 염기성 pH 를 갖는 염기성 무기염이 마그네슘염, 칼슘염, 또는 마그네슘염 및 칼슘염인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 12.**

제 1 항에 있어서, 조성물이 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물 및 1 % 수용액 또는 현탁액의 형태로 있을 때 염기성 pH 를 갖는 염기성 무기염에 의해 코팅된 핵을 포함하고, 그 핵은 결정질 셀룰로오스 및 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 13.**

제 12 항에 있어서, 핵이 50 중량 % 내지 70 중량 %의 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 14.**

제 12 항에 있어서, 핵이 40 내지 50 중량 % 의 결정질 셀룰로오스, 및 50 내지 60 중량 % 의 락토오스를 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 15.**

삭제

**청구항 16.**

제 1 항에 있어서, 조성물이 20 내지 50 중량 % 의 비타민, 항궤양 활성을 갖는 벤즈이미다졸 화합물 또는 그의 염에서 선택된 산 불안정성 생리학적 활성물질을 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 17.**

제 1 항에 있어서, 미세 과립이 유동층 조립법에 의해 제조되는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 18.**

제 1 항에 있어서, 장용성 코팅층이 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메트아크릴레이트 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 셀락에서 선택된 수성 장용성 중합체 제제를 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 19.**

제 18 항에 있어서, 수성 장용성 중합체 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

제 1 항에 있어서, 서방성 제제가 메트아크릴레이트 공중합체인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 22.**

제 1 항에 있어서, 서방성 제제가 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 메트아크릴레이트 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 셀락에서 선택된 수성 장용성 중합체 제제 100 중량 % 에 대해 5 내지 15 중량 % 의 양인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 23.**

제 1 항에 있어서, 수용성 당 알코올이 에리트리톨인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 24.**

제 1 항에 있어서, 수용성 당 알코올이 만니톨인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 25.**

삭제

**청구항 26.**

제 6 항에 있어서, 결정질 셀룰로오스가 미세 과립과는 별도로, 정제 100 중량 % 에 대해 3 내지 50 중량 % 의 양인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 27.**

제 6 항에 있어서, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 히드록시프로폭실기의 함량이 7.0 내지 9.9 중량 % 인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 28.**

제 6 항에 있어서, 저치환도를 갖는 히드록시프로필 셀룰로오스의 히드록시프로폭실기의 함량이 5.0 내지 7.0 중량 % 인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 29.**

제 1 항에 있어서, 크로스포비돈을 더 포함하는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 30.**

제 1 항에 있어서, 구강내 붕괴 시간이 1 분 이하인 구강내 붕괴 정제.

**청구항 31.**

제 1 항에 있어서, 정제 내에 윤활제를 포함하지 않는 구강내 붕괴 정제.

**청구항 32.**

삭제

**청구항 33.**

삭제

**청구항 34.**

삭제

**청구항 35.**

삭제

**청구항 36.**

삭제

**청구항 37.**

삭제

**청구항 38.**

삭제

**청구항 39.**

삭제

**청구항 40.**

삭제

**청구항 41.**

삭제

**청구항 42.**

삭제

**청구항 43.**

삭제

**청구항 44.**



삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제